

# Современные подходы к лечению гормонорезистентного рака предстательной железы

**О.Б. Карякин**

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

**Контакты:** Олег Борисович Карякин [karyakin@mrrc.obninsk.ru](mailto:karyakin@mrrc.obninsk.ru)

*В лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ) применение химиотерапии доцетакселом (Таксотер) как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами на сегодня является стандартом. Тем не менее остается много нерешенных вопросов, связанных с его применением. Продолжается поиск препаратов, их комбинаций и новых схем терапии больных ГРПЖ с целью улучшения результатов лечения.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, гормонорезистентность, химиотерапия, доцетаксел, уровень простатспецифического антигена, медиана выживаемости

## Current approaches to treating hormone refractory prostate cancer

**O.B. Karyakin**

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

*Chemotherapy with docetaxel (Taxotere) used alone or in combination with other agents is today the standard of treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). Nevertheless, there remain many unsolved problems associated with its use. A search for drugs, their combinations, and new therapy regimens for patients with HRPC is being continued to improve the results of treatment.*

**Key words:** prostate cancer, hormone resistance, chemotherapy, docetaxel, prostate-specific antigen level, median survival

При развитии гормонорезистентности перед клиницистами и пациентами стоит трудная задача выбора дальнейшей тактики лечения. Правильный подход позволяет продлить и улучшить качество жизни больного. Однако, несмотря на активный поиск в этом направлении, множество клинических исследований пока не позволили сделать больших прорывов и существенно улучшить результаты лечения. После опубликования результатов исследований TAX 327 и SWOG 9916 [1, 2], химиотерапия (ХТ) Таксотером (доцетаксел) является 1-й линией и стандартом лечения метастатического гормонорезистентного (ГР) рака предстательной железы (РПЖ) — ГРПЖ. Большинство исследователей признается, что гормонорезистентность — гетерогенное заболевание, и, хотя на сегодняшний день существует стандарт, возникает достаточно много вопросов по лечению этой патологии, которые в литературе и дискуссиях на симпозиумах обозначаются как «что?», «когда?», «кому?».

При метастатическом ГРПЖ ХТ доцетакселом проводится, как правило, после установки диагноза. В случае же выявления гормонорезистентности нематастатического характера (биохимическое прогрессирование) возникают перечисленные выше вопросы. Еще более сложная ситуация складывается при развитии биохимического или клинического прогрессирования у

пациентов на фоне лечения доцетакселом. Возникает вопрос: что делать дальше? Вторая линия пока не определена. Нужно ли переводить больного на симптоматическое лечение или еще есть возможность для продолжения проведения ему специфической лекарственной терапии? Обозначенные проблемы и будут предметом обсуждения в данной статье.

Лечение распространенного РПЖ до настоящего времени остается паллиативным. Депривация андрогенов у 70–80% больных метастатическим РПЖ приводит к симптоматическому улучшению в течение 18–24 мес и снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА), однако в последующем у пациентов развивается гормональная резистентность. Попытки использования 2-й линии гормональной терапии (ГТ) способствуют достижению непродолжительного периода ремиссии лишь у части больных. Последующее прогрессирование приводит к летальному исходу с медианой выживаемости  $\leq 12$  мес [1, 2].

В настоящее время необходимо определить подходы для различных популяций больных распространенным ГРПЖ. Основные вопросы: когда начинать ХТ у больных метастатическим ГРПЖ? Должны ли пациенты с асимптоматическим распространенным РПЖ получать лечение доцетакселом?

На сегодняшний день в литературе нет убедительного ответа на эти вопросы. Есть аргументы «за» и «против». Использование ХТ на начальных стадиях заболевания пока не способствует увеличению выживаемости, однако может приводить к развитию токсичности и наступлению более ранней лекарственной устойчивости. По-видимому, до появления эффективной 2-й линии ХТ доцетаксел должен использоваться с учетом индивидуального течения заболевания.

До опубликования анализа исследования TAX 327 ряд рекомендаций были сделаны на основании мнения экспертов. Было предложено обязательное проведение наблюдения у асимптоматических пациентов с медленным временем удвоения показателя ПСА. Больным с симптоматическими метастазами только в костях и медленным временем удвоения значения ПСА было рекомендовано проведение вторичной ГТ кетоконазолом в сочетании с зометой и паллиативной лучевой терапией (ЛТ). Пациентам с быстрым ростом и высокой скоростью удвоения уровня ПСА, наличием симптоматики и/или висцеральных метастазов было показано проведение ХТ на основе доцетаксела.

Клинические формы ГРРПЖ различаются в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и метастазов. В связи с этим больные могут быть разделены на 4 категории [3]:

- 1) рост уровня ПСА — только биохимическое прогрессирование;
- 2) асимптоматические метастазы — ограниченное поражение;
- 3) асимптоматические метастазы — большое распространение;
- 4) симптоматические метастазы.

В таблице указаны показания к проведению ХТ у различных групп больных ГРРПЖ, которые еще раз подтверждают тот факт, что ГРРПЖ является гетерогенным заболеванием. До настоящего времени остается открытым вопрос о том, с чего начинать лечение асимптоматических больных. Остается спорным, нужно ли проводить 2-ю линию ГТ или лучше начинать ХТ. Для подтверждения и разрешения этого вопроса необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

Другой не менее важный вопрос: начинать ли проведение ХТ у мужчин с минимальными проявлениями симптоматики или же ждать до более яркого проявления клинической картины со стороны метастазов. Необходимо принимать во внимание то, что в процессе лечения доцетакселом клиническое уменьшение симптомов встречается реже, чем снижение содержания ПСА [1]. Пациенты, не имеющие болей, лучше переносят 10 циклов ХТ, чем те, у которых присутствует болевой синдром.

В связи с этим целесообразно назначение ХТ в тех случаях, когда развивается и/или нарастает симпто-

Показания к проведению ХТ при различных формах ГРРПЖ [3]

Характеристика заболевания	Показания к ХТ
Рост уровня ПСА	Нет (только в отдельных случаях на основании кинетики ПСА); клинические исследования
Метастазы:	
асимптоматические (ограниченные)	От случая к случаю; клинические исследования
асимптоматические (распространенные)	Да
симптоматические	Да

матика, а также при отсутствии последней, если имеется высокий риск развития негативных клинических проявлений в ближайшем будущем. В таких ситуациях необходимо основываться на времени удвоения показателя ПСА. Результаты исследования TAX 327 показали, что при использовании Таксотера у асимптоматических пациентов медиана выживаемости составила 21,3 мес, в то время как у больных с различными симптомами — 14,2 [4].

Кроме того, следует помнить о том, что раннее применение ХТ доцетакселом может приводить к ухудшению качества жизни. Несмотря на то что в исследовании TAX 327 качество жизни в целом было достоверно лучше при использовании Таксотера, чем при применении митоксантрона [1], в подгруппе больных с минимальной симптоматикой, особенно при еженедельном введении доцетаксела, отмечено ухудшение качества жизни [5]. Этот важный момент также необходимо учитывать и обсуждать с пациентами при составлении плана лечения.

На данном этапе нет четкого ответа о сроках, т.е. когда и в каких ситуациях следует начинать ХТ доцетакселом. Проведен ретроспективный мультивариационный анализ и созданы модели, основанные на клинике, динамике уровня ПСА и независимых прогностических факторах, используемых для оценки прогноза выживаемости в течение 1, 2 и 5 лет при лечении Таксотером [6]. Учитывали также клинические признаки: наличие боли в период начала исследования, исходный уровень ПСА, возраст, вид прогрессирования по отношению к исходному статусу (появление измеряемых образований или новых очагов при сканировании костей), наличие метастазов в печени и число метастатических очагов.

A.J. Armstrong et al. [6] провели ретроспективный анализ динамики уровня ПСА, в ходе которого было выявлено достоверное улучшение выживаемости у пациентов с исходным значением ПСА < 114 нг/мл и временем его удвоения ≥ 55 дней.

В исследовании, проведенном S. Oudard et al. [7, 8], было подтверждено значение кинетики уровня

ПСА и болевого синдрома у больных ГРРПЖ. Медиана выживаемости пациентов, у которых удвоение показателя ПСА происходило в течение >45 дней и отсутствовал болевой синдром, составила 32,4 мес. В группе больных, у которых время удвоения содержания ПСА было <45 дней и имели место интенсивные боли, медиана выживаемости составила только 8 мес. Значение кинетики уровня ПСА подтверждается и в других исследованиях [9, 10] как наиболее важный прогностический фактор.

Следовательно, необходимым условием в тактике лечения больных ГРРПЖ является определение кинетики уровня ПСА, особенно при отсутствии четких показаний для проведения ХТ доцетакселом, в том числе у асимптоматических больных или пациентов, у которых отмечено только прогрессирование по показателю ПСА. Оценка кинетики содержания ПСА помогает информировать больного и его родственников о прогнозе течения заболевания и предполагаемом положительном эффекте, который может дать применение ХТ. Кроме того, при наличии большинства неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания и очень короткого времени удвоения уровня ПСА использование доцетаксела способствует лишь незначительному увеличению продолжительности жизни, а также влияет на ее качество.

Таким образом, ХТ Таксотером является единственным методом лечения больных ГРРПЖ. Однако вопрос о времени начала лечения по-прежнему остается спорным. В случае ГРРПЖ без метастазов с медленным прогрессированием уровня ПСА возможно использование 2-й линии ГТ. Решение о назначении доцетаксела в этой категории больных принимается индивидуально с учетом исходного показателя ПСА и времени его удвоения. Пациенты с метастатическим ГРРПЖ и наличием костного прогрессирования должны получать терапию Таксотером с введением его каждые 3 нед.

### **Повторное лечение Таксотером**

До настоящего времени проводятся интенсивные исследования по изучению дальнейшего лечения больных ГРРПЖ в случае прекращения у них терапии доцетакселом. Часть пациентов прекращают лечение вследствие прогрессирования заболевания, развития выраженной токсичности (III–IV степень) или получения максимального благоприятного ответа на проведенную терапию. Длительность лечения Таксотером в случае достижения положительного эффекта от начала лечения сегодня не определена. В случае прогрессирования после применения доцетаксела только митоксантрон одобрен в качестве препарата, назначение которого может дать паллиативный эффект. При использовании его во 2-й линии после проведения терапии доцетакселом достижение непродолжи-

тельной ремиссии с ответом по уровню ПСА зафиксировано лишь у 10–20 % больных [11–13].

В связи с этим начато проведение исследований по повторному применению Таксотера у пациентов, которые хорошо отреагировали на 1-ю линию терапии доцетакселом при отсутствии выраженных побочных эффектов. Помимо этого, у данной когорты больных было отмечено прогрессирование в период, когда препарат длительное время не вводился.

Группа французских исследователей [14] провела ретроспективное исследование пациентов с ГРРПЖ, которые ранее были включены в 7 контролируемых клинических исследований по использованию Таксотера в 1-й линии терапии. Для анализа отобрали больных, имевших положительный эффект от лечения, но прекративших его не из-за прогрессирования заболевания или развития выраженной токсичности, а по каким-либо другим причинам. В последующем этим пациентам вновь назначали Таксотер. Были изучены такие показатели, как динамика уровня ПСА, общая выживаемость и переносимость лечения. Из 148 больных, у которых был получен ответ на 1-ю линию лечения, 50 получили повторное введение Таксотера и были включены в анализ. Медиана ответа на 1-ю линию терапии Таксотером составила 10,3 (4,6–45,7) мес, перерыв между первичным и повторным введением — 18,4 (5–46,7) мес. После повторного введения Таксотера у 24 (48 %) пациентов зарегистрировано снижение уровня ПСА на 50 % (95 % доверительный интервал — ДИ 34,1–61,8). Медиана выживаемости составила 16 (13–20) мес, 2-летняя выживаемость — 28,9 %. В 6 % случаев наблюдалась гематологическая токсичность III–IV степени, в 1 (2 %) — фебрильная нейтропения. Наиболее распространенными негематологическими побочными эффектами III–IV степени были изменения со стороны ногтей (12 % случаев). Всего у этих 50 больных было выявлено 22 побочных эффекта III–IV степени.

A. Gernone et al. [15] также изучали эффективность повторного введения доцетаксела. После проведения 1-й линии терапии повторное введение препарата получили 66 пациентов, 42 из которых были пролечены доцетакселом еще и в 3-й линии. Медиана выживаемости составила 20 мес после проведения 1-й линии терапии, 16 — после повторного введения препарата и 13 — после назначения его в 3-й линии. Медиана общей выживаемости больных, у которых ответ на терапию доцетакселом наблюдался на протяжении всех курсов лечения, составила 49 мес. Никто из пациентов не умер из-за токсичности, вызванной проведением ХТ.

P. Firek et al. [16] представили данные о 35 больных, получивших повторное введение доцетаксела. У 23 (65 %) из них отмечено снижение содержания ПСА на 50 %. Средний период наблюдения составил

24 (3–37) мес, средняя наблюдаемая выживаемость — 15,3 (3–32). Основными побочными эффектами, возникавшими после повторного приема доцетаксела, были лейкопения, алоpecia и усталость. Никто из пациентов не прервал терапию ранее намеченного срока.

Имеются сообщения о использовании доцетаксела во 2-й и 3-й линиях терапии у больных метастатическим ГРПЖ. J. Ansari et al. [17] представили данные о 107 пациентах, получавших в 1-й линии лечения доцетаксел + преднизолон с 3-недельным интервалом. Средняя исходная величина ПСА составила 185 (6,6–2000) нг/мл. Из этой группы 22 пациентам в дальнейшем была проведена 2-я, а 7 — 3-я линия ХТ доцетакселом. Число циклов, проведенных в 1, 2 и 3-й линиях, составило соответственно 650, 119 и 38. У 59 % больных из всей когорты был получен ответ на первичную терапию доцетакселом. Положительные результаты (снижение уровня ПСА >50%) были получены у 90 и 71 % первично ответивших пациентов после 2-го и 3-го введения препарата соответственно. Развитие нейтропении III–IV степени в 1, 2 и 3-й линиях зарегистрировано в 2,9; 4,2 и 5,2 % случаев соответственно. Медиана выживаемости составила 15,9 мес.

Данные изложенных выше исследований продемонстрировали возможность повторного использования Таксотера у пациентов, у которых был получен ответ на 1-ю линию терапии. Проблемой остается первичная резистентность к доцетакселу и последующий выбор лечения, поскольку определение 2-й линии ХТ является предметом поиска. Изучаются комбинации как с новыми цитостатиками, так и с таргетными препаратами.

R. Erplen et al. [18] изучили эффективность применения комбинации доцетаксела с бевацизумабом во 2-й линии терапии у 23 больных ГРПЖ с прогрессированием уровня ПСА после приема доцетаксела в 1-й линии. Медиана безрецидивного периода после проведения 1-й линии терапии равнялась 6,2 (3–11) мес. Время удвоения содержания ПСА до начала 2-й линии составило 5,9 (2–8) мес. Прием доцетаксела назначали еженедельно в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>, бевацизумаб — 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. Содержание ПСА до начала проведения 2-й линии лечения в среднем составило 189,4 (95–1200) нг/мл. У 16 (69,5 %) пациентов отмечена регрессия уровня ПСА более чем на 50 %. При среднем периоде наблюдения 29 мес медиана выживаемости составила 17,5 (3–32) мес. Развитие гипертензии, обусловленное введением бевацизумаба, зарегистрировано в 21,7 % случаев. Один пациент был исключен из исследования в связи с возникновением выраженной протеинурии вследствие приема препарата. Авторы подчеркивают, что использование комбинации доцетаксела и бевацизумаба при прогрессировании ГРПЖ больными переносится удо-

влетворительно и может служить методом выбора в случае быстрого времени удвоения уровня ПСА, отмеченного после 1-й линии лечения доцетакселом.

A. Heidenreich et al. [19] представили данные по применению комбинации доцетаксел + бевацизумаб в сравнении с повторным введением доцетаксела. У 59 больных отмечено прогрессирование после терапии доцетакселом. Пациенты были разделены на группы: в 1-й повторно вводили доцетаксел в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 3 нед, 4-я неделя — перерыв; во 2-й — доцетаксел в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> с недельным интервалом и бевацизумаб — 10 мг/кг с 2-недельным интервалом. У всех больных, получивших 1-ю линию терапии, зафиксировано снижение уровня ПСА >30 %. В целом, после проведения 2-й линии во всей группе в 40 (67,8 %) из 59 случаев отмечено уменьшение показателя ПСА >30 %. Безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 6,2 мес, общая — 13,3 мес, во 2-й — 8,9 и 17,5 мес соответственно. Токсичность, связанная с введением бевацизумаба, в виде гипертензии наблюдалась у 17,8 % больных. У 1 пациента лечение было прекращено из-за развития протеинурии высокой степени.

В протоколе SWOG 9916 изучали применение в 1-й линии терапии комбинации доцетаксел + эстрацит. O. Caffo [20] et al. представили данные об эффективности использования этого сочетания после прогрессирования, произошедшего на фоне проведения 1-й линии терапии доцетакселом. Введение доцетаксела осуществляли на 2-й день в комбинации с пероральным применением эстрацита в суточной дозе 840 мг, разделенной на 3 приема, с 1-го по 5-й дни цикла. Регрессия уровня ПСА зафиксирована в 52 % случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15, общей выживаемости — 61 нед.

Таким образом, повторное введение Таксотера в монотерапии, а также использование комбинации Таксотера с другими препаратами во 2-й линии лечения оказываются эффективными у больных прогрессирующим ГРПЖ. Стандартного подхода в этой сложной клинической ситуации пока нет. Однако данные, полученные в исследованиях, вселяют оптимизм и позволяют надеяться на дальнейшее улучшение результатов лечения этой сложной категории больных.

В настоящее время активно проводят исследования по поиску препаратов, эффективных во 2-й линии после применения доцетаксела. O. Sartor et al. [21] представили результаты исследования III фазы по применению комбинации кабазитаксела с преднизолоном у больных ГРПЖ, ранее получавших ХТ, базовым препаратом которой был Таксотер (Tropic Trial).

Кабазитаксел также относится к группе полусинтетических таксанов, а в его химической формуле имеются изменения двух радикалов по сравнению с формулой доцетаксела. Механизм действия



препарата основан на связывании микротрубочек. В предклинических исследованиях доказана эффективность препарата в отношении резистентных к доцетакселу опухолевых моделей. Данное исследование проведено в 146 центрах из 26 стран, в том числе в России. Всего включено 755 пациентов. Стратификация проведена по статусу активности пациентов (0, 1 по сравнению с 2 по шкале ECOG) и измеряемым и неизменяемым образованиям. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводили лечение кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед в комбинации с преднизолоном — 10 мг/сут, во 2-й вводили митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> с таким же интервалом в сочетании с преднизолоном. Основной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичными были анализ безрецидивной выживаемости, частоты регрессии и переносимости. В исследование входили пациенты с измеряемыми прогрессирующими заболеваниями по критериям RECIST, выявленными новыми очагами или прогрессированием по уровню ПСА. Характеристика больных по распространенности заболевания, демографическим и другим показателям была идентичной. По результатам проведенного анализа, в группе с применением митоксантрона медиана общей выживаемости составила 12,7, а при лечении кабазитакселом — 15,1 мес (отношение рисков 0,72, 95% ДИ 0,61–0,84). Различия были достоверными ( $p < 0,0001$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования была в 2 раза выше в группе кабазитаксела по сравнению с таковой у больных, получавших лечение митоксантроном, и составила 2,8 и 1,4 мес соответственно ( $p = 0,0002$ ). Показатели ПСА и времени до прогрессирования также были лучше в группе кабазитаксела. При изучении токсичности и переносимости установлено, что в группе кабазитаксела наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени были фебрильная нейтропения (7,5% случаев) и диарея (6,2%).

Таким образом, использование кабазитаксела в данном исследовании сопровождалось улучшением общей выживаемости (по сравнению с результатами, полученными при применении митоксантрона), снижением риска смерти на 28%, а также повышением медианы времени до прогрессирования и ответа по содержанию ПСА. Полученные данные свидетельствуют о том, что кабазитаксел — потенциально новый препарат, который можно применять для лечения больных ГРПЖ после проведения им терапии доцетакселом. В настоящее время кабазитаксел уже включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов как препарат 2-й линии терапии, используемый у пациентов с прогрессированием, развившимся после проведения им 1-й линии лечения доцетакселом [22]. На сегодняшний день кабазитаксел зарегистрирован пока только в США.

В заключение необходимо отметить, что терапия больных ГРПЖ остается сложной проблемой. Дифференцированный подход к лечению этих пациентов позволяет принимать правильные решения с учетом их клинического состояния, кинетики уровня ПСА и других показателей. Применение Таксотера в 1-й линии терапии является наиболее эффективным методом лечения и способствует продлению и улучшению качества жизни пациентов. Повторное введение Таксотера у ряда больных позволяет также увеличить продолжительность их жизни без существенного ухудшения ее качества, связанного с использованием препарата. Разработка новых схем терапии 1-й линии на базе Таксотера является предметом активного поиска и осуществляется с целью последующего улучшения результатов лечения.

Исследование с применением кабазитаксела продемонстрировало эффективность использования его в качестве перспективного препарата 2-й линии у больных ГРПЖ с прогрессированием, развившимся после терапии доцетакселом, что предоставляет новые возможности для улучшения результатов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
2. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
3. Bellmunt J. Role of chemotherapy in nonmetastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2009;8(Suppl):448–52.
4. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
5. Berthold D.R., Pond G.R., Roessner M. et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationship between prostate-specific antigen, pain and quality of life response and survival in the TAX 327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2763–7.
6. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Yang Y.C. et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396–403.
7. Oudard S., Banu E., Medioni J. et al. What is the real impact of bone pain on survival of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients treated with docetaxel? *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):5149.
8. Oudard S., Banu E., Scotte F. et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2007;18:1828–33.
9. Petrylak D.P., Ankerst D.P., Jiang C.S. et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:516–21.
10. Hussain M., Goldman B., Tangen C.

- Use of prostate specific antigen progression (PSA-P) to predict overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic prostate cancer: data from S9346 and S9916. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):5015.
11. Michels J.E., Montemurro T., Murray N. et al. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): does sequence matter? *Cancer* 2006;106:1041–6.
12. Oh W.K., Manola J., Babic V. et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006;67:1235–40.
13. Berthold D.R., Pond G., de Witt R. et al., TAX 327 Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 2008;19:1749–53.
14. Eymard J.C., Oudard S., Gravis G., Ferrero J.M. et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010;1–5.
15. Gernone A., Troccoli G., Pagliarulo V., Pagliarulo A. Retreatment with Docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, San Francisco, SA USA, March 05–07, 2010; abstr 143.*
16. Firek P., Pfister D.A., Thier D. et al. Docetaxel rechallenge at PSA relapse after Docetaxel chemotherapy at hormone-refractory prostate cancer. *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, San Francisco SA, USA, March 05–07, 2010; abstr 93.*
17. Ansari J., Choo B., Hussain S.A. et al. Docetaxel retreatment as second- and third-line chemotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients pretreated with docetaxel: An updated analysis. *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, Orlando, FL, February 26–28, 2009; abstr 185.*
18. Epplen R., Pfister D.J., Thier D. et al. The combination of Docetaxel and Bevacizumab as a second-line therapy in patients with HRPcA and PSA relapse. *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, San Francisco SA, USA, March 05–07, 2010; abstr 97.*
19. Heidenreich A., Pfister D.A., Thier D. et al. Docetaxel rechallenge versus Docetaxel/Bevacizumab in castration-resistant prostate cancer following first-line Docetaxel. *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, San Francisco SA, USA, March 05–07, 2010; abstr 178.*
20. Caffo O., Sava T., Comploj E. et al. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol Oncol* 2010;28:152–6.
21. Sartor O., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *Genitourinary Cancers Symposium, ASCO, San Francisco SA, USA, March 05–07, 2010; abstr 9.*
22. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. EAU guidelines on prostate cancer 2010. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>